

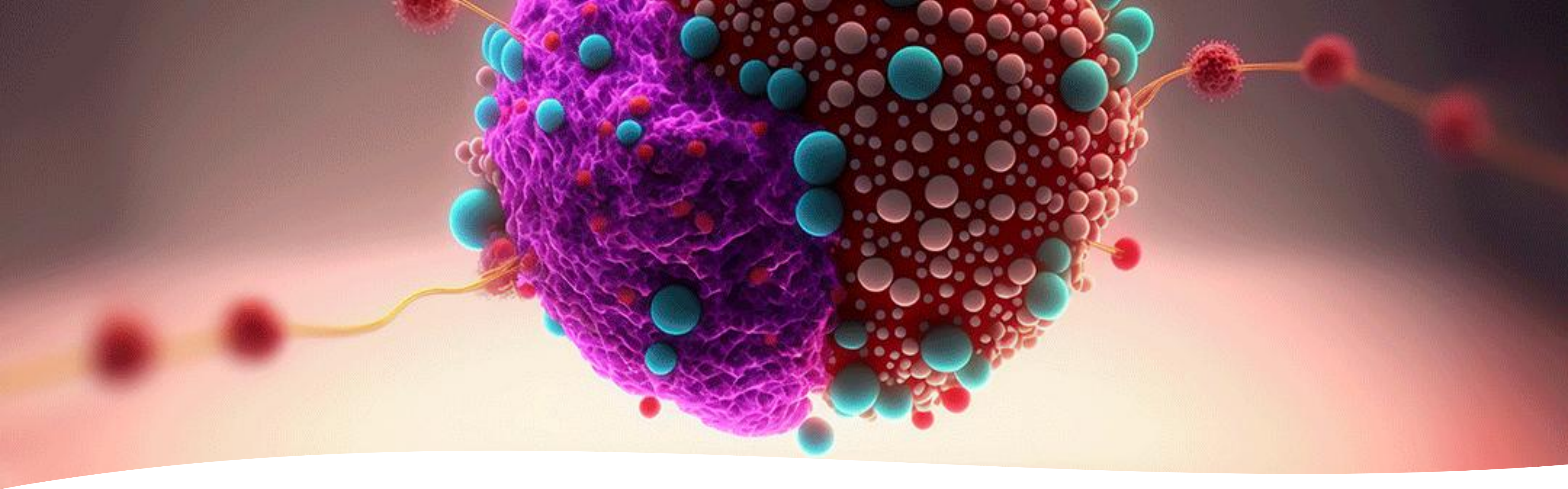
UNIVERSIDADE TIRADENTES
DIRETORIA DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Etapa 4 – Módulo 1: Proliferação Celular

Aula 2: ONCOGENES E GENES SUPRESSORES DE TUMOR

Prof. Dr. Agenor Gomes dos Santos Neto

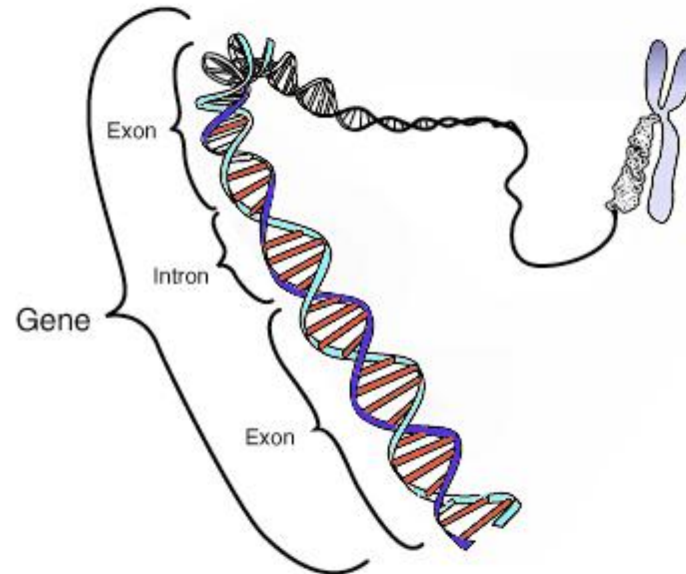
03 de fevereiro de 2026



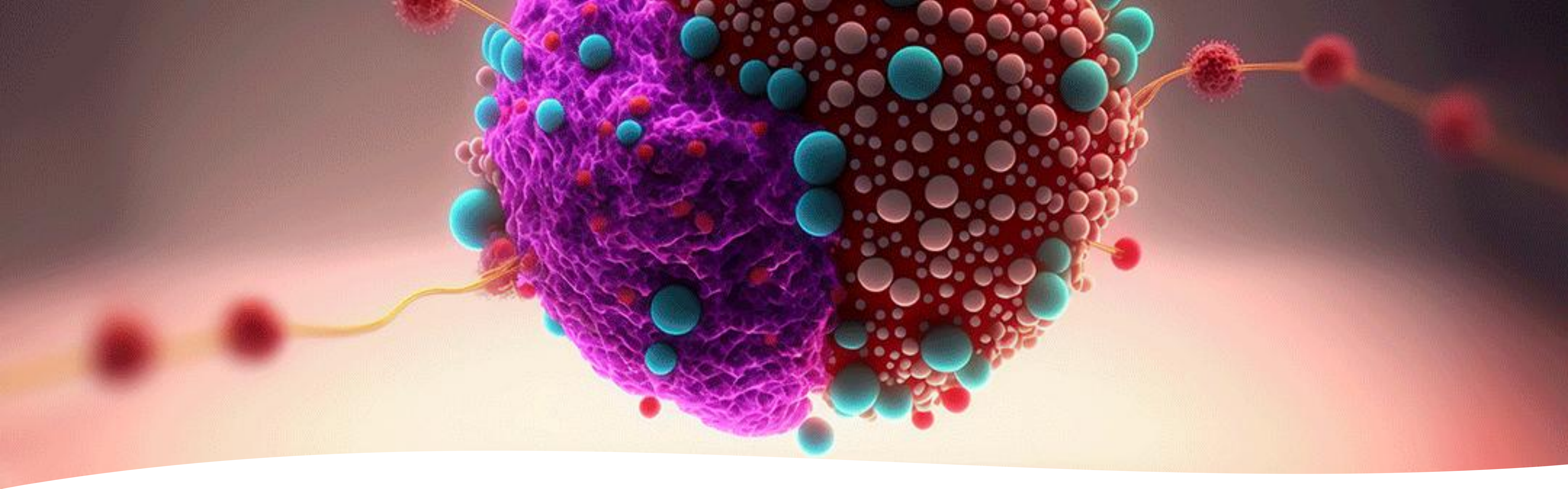
1. O que são oncogenes e genes supressores de tumor?

São genes que, quando alterados ou mutados, têm o potencial de transformar uma célula normal em uma célula cancerosa.

- Codificam proteínas que regulam o crescimento e a divisão celular.
- Controle do ciclo celular e na manutenção da função celular



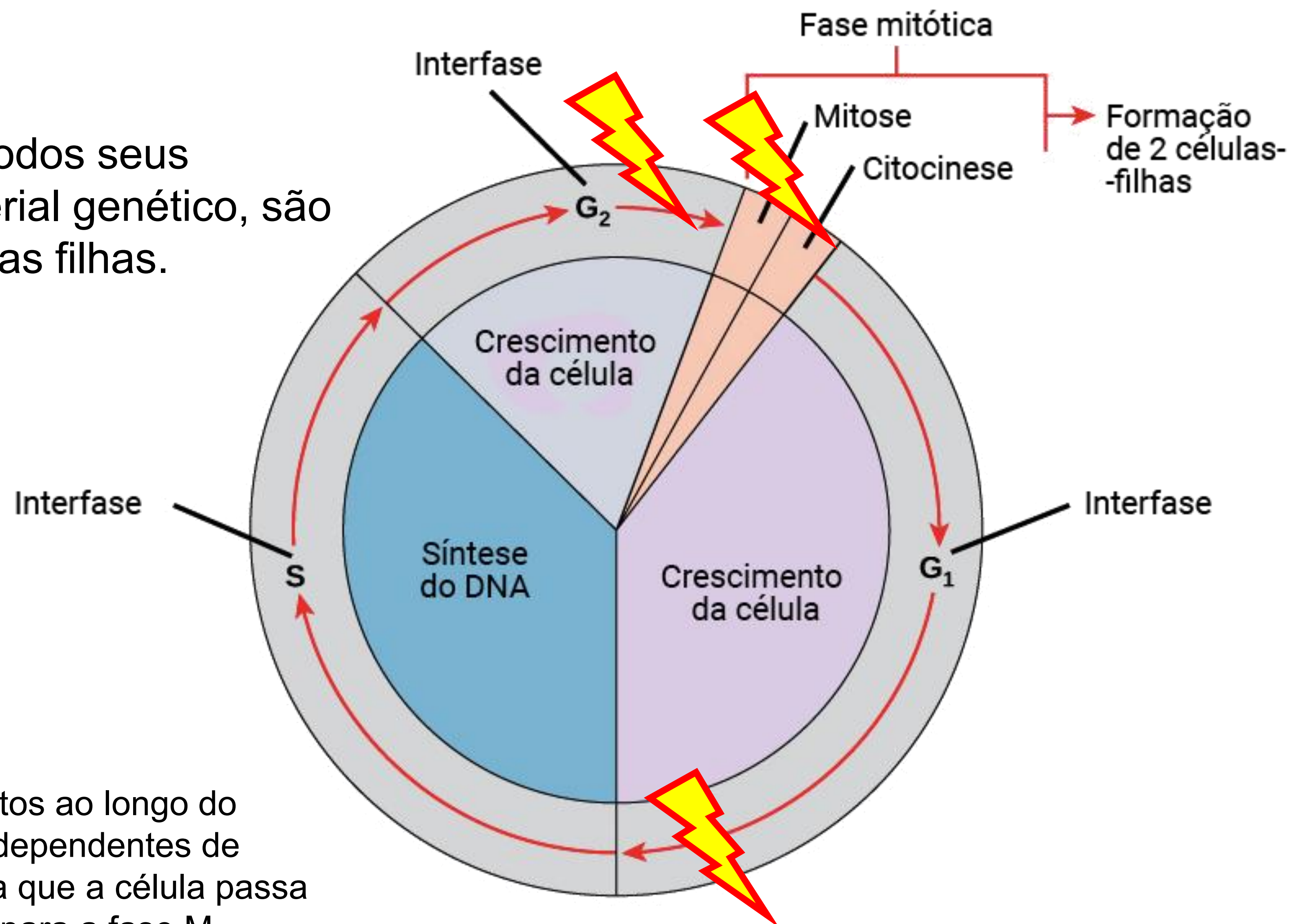
Genes que ajudam a prevenir o crescimento descontrolado das células, agindo como "freios" no processo de divisão celular. Sua principal função é regular o ciclo celular, reparar o DNA danificado e induzir a morte celular programada (apoptose) quando necessário.



2. Ciclo celular

Checkpoints

Processo pelo qual as células e todos seus componentes, incluindo seu material genético, são replicados para formar duas células filhas.



Os pontos de controle que regulam os eventos ao longo do ciclo celular são controlados pelas cinases dependentes de ciclina (CDKs), que são expressas à medida que a célula passa da fase G1 para a fase S, para a fase G2 e para a fase M.

2.2 Checkpoints

1. Ponto de checagem G1 (ou ponto de restrição):

- ✓ Localizado na transição entre a fase G1 e a fase S (fase de síntese do DNA).
- ✓ Verifica se a célula tem o tamanho adequado e se há nutrientes suficientes para seguir com a divisão célula.

2. Ponto de checagem G2:

- ✓ Localizado após a fase S (onde o DNA é replicado) e antes da fase M (mitose).
- ✓ Verifica se o DNA foi replicado corretamente e se não há danos no material genético.
- ✓ Caso haja erros ou danos no DNA, a célula pode tentar reparar ou, se os danos forem irreparáveis, pode ser induzida a entrar em apoptose (morte celular programada).

3. Ponto de checagem na metáfase (ou ponto de checagem da anáfase):

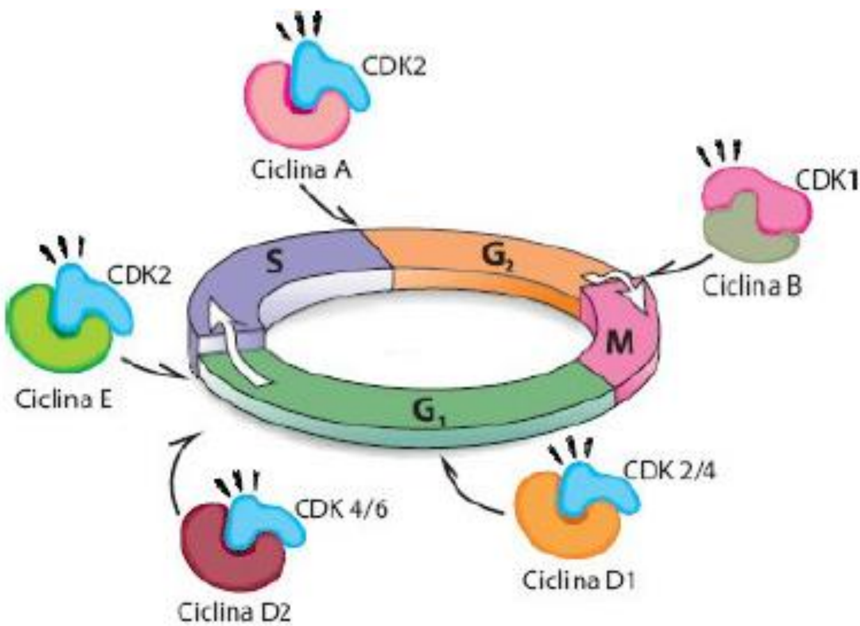
- ✓ Acontece na fase M, durante a metáfase, antes da anáfase, quando as cromátides irmãs começam a se separar.
- ✓ Garante que todos os cromossomos estejam corretamente alinhados na placa metafásica e que cada cromossomo esteja conectado de forma adequada às fibras do fuso mitótico.

2.3 Proteínas e complexos proteicos envolvidos

1. Ciclinas

- ✓ Proteínas que atual em conjunto com as **quinases (ciclina dependente de quinase) – CDK.**

  Fosforilam proteínas-alvo que permitem a passagem pelos pontos de controle do ciclo celular e garantem divisão celular ordenada e controlada



Ciclina D: Ativa a CDK4 e CDK6 durante a transição de G1 para S, ajudando na progressão para a fase S.

Ciclina E: Ativa a CDK2 e é importante para a transição de G1 para a fase S, iniciando a replicação do DNA.

Ciclina A: Ativa a CDK2 e é envolvida na fase S e na fase G2.

Ciclina B: Ativa a CDK1 e é essencial para a fase M (mitose), ajudando na entrada e progressão pela mitose.

CDK	Inibidores de CDK
CDK1	p21, p27, p57
CDK2	p21, p27, p57
CDK4	p15, p16, p18, p19
CDK6	p16, p21, p27, p57

Freios*

2.4 Proteínas e complexos proteicos envolvidos

2. Inibidores de CDK

✓ Proteínas que inibem a atividade das CDKs para garantir que o ciclo celular não avance quando há problemas.

- **p21**: Inibidor de CDK que se liga à CDK2 e CDK4, bloqueando a progressão do ciclo celular. Sua expressão é induzida pela proteína p53 em resposta a danos no DNA.

- **p27**: Outro inibidor de CDK que impede a progressão de G1 para S, também atuando sobre CDK2.

- **p16INK4a**: Inibe a CDK4/6, bloqueando a progressão de G1 para S.

Relação com o Câncer

Superexpressão de Ciclinas ou CDKs

→ **Proliferação celular** descontrolada



Perda ou Inativação de CKIs

→ Perda do controle do ciclo celular



Mutação ou Silenciamento de p16, p21, p27

→ **Genes** Alterados em Tumores



Ativação Excessiva de CDK4/6

→ **Progressão** de **G1** para **S**



2.5 Proteínas e complexos proteicos envolvidos

3. Proteínas de controle do ponto de checagem

- ✓ Detectam erros ou danos e decidem se a célula deve ser bloqueada para reparo ou até se deve ser induzida à morte celular (apoptose).

- **p53**: "guardião do genoma". Em resposta a danos no DNA, p53 ativa a transcrição de p21, que inibe a CDK e para o ciclo – em caso de danos!

- **BRCA1 e BRCA2:** Importantes para o reparo de DNA. Eles ajudam a corrigir falhas durante a replicação do DNA – Problemas= risco de câncer.

- **p16INK4a**: Inibe a CDK4/6, bloqueando a progressão de G1 para S.

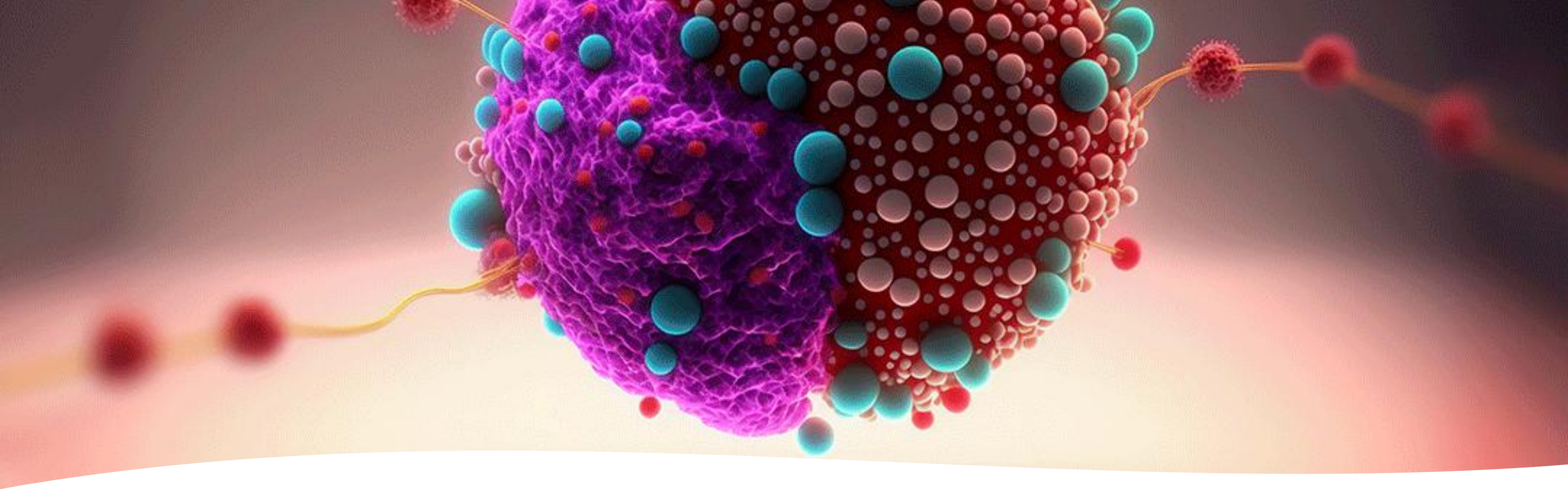
2.6 Proteínas e complexos proteicos envolvidos

4. Ativadores e Inibidores de Apoptose

✓ Em danos irreparáveis.

- **Bcl-2 e Bax:** Famílias de proteínas que regulam a morte celular programada. A ativação de Bax pode levar à morte celular, enquanto a Bcl-2 pode inibi-la.

- **Caspases:** efetoras da apoptose.



3. Oncogenes

3.1 Como surge os oncogenes

Naturalmente a célula normal apresenta **proto-oncogenes** que podem ser mutados e em consequência super expressam suas proteínas (oncoproteínas) que estão relacionadas com o controle do ciclo celular.

Os proto-oncogenes codificam:

- Fatores de crescimento
- Receptores de fatores de crescimento
- Proteínas G
- Proteínas citoplasmáticas envolvidas na transdução de sinal
- Fatores de transcrição
- microRNAs

3.2 Como surge os oncogenes

Alguns mecanismos

1. Mutação Pontual

Ex.: Gene **RAS** pode causar a produção de uma proteína RAS que está constantemente ativa, promovendo sinais de crescimento celular, mesmo na ausência de estímulos externos.

2. Amplificação do gene

Ex.: O gene **HER2** no câncer de mama pode ser amplificado > produção excessiva da proteína HER2 > sinalização do crescimento celular.

3. Translocação cromossômica

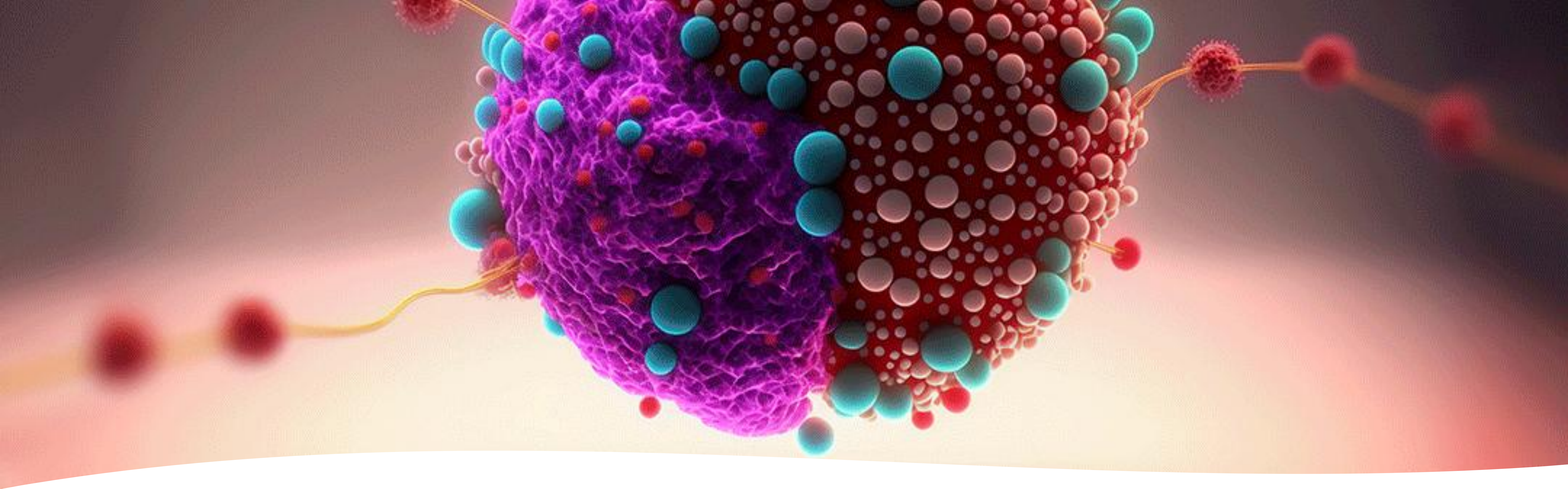
Ex.: **Translocação entre os cromossomos 9 e 22** (cromossomo Filadélfia) >oncogene chamado BCR-ABL > aumento da proliferação celular (Leucemia)

4. Ativação por vírus

Ex.: HPV > ativa **oncoproteínas E6 e E7** do HPV alteram a metilação do DNA > mitose sem verificação.

TABELA 7–6 Oncogenes Selecionados, Seu Modo de Ativação e Tumores Humanos Associados

Categoria	Proto-oncogene	Modo de Ativação	Tumor Humano Associado
FATORES DE CRESCIMENTO			
Cadeia do PDGF-β	*SIS* (nome oficial, *PDGFB*)	Superexpressão	Astrocitoma Osteossarcoma
Fator de crescimento fibroblástico	*HST1* *INT2* (nome oficial, *FGF3*)	Superexpressão Amplificação	Câncer de estômago Câncer de bexiga Câncer de mama Melanoma
TGF-α	*TGFA*	Superexpressão	Astrocitomas Carcinomas hepatocelulares
HGF	*HGF*	Superexpressão	Câncer de tireoide
RECEPTORES DE FATOR DE CRESCIMENTO			
Família do receptor de EGF	*ERBB1 (EGFR), ERBB2*	Superexpressão	Carcinoma de células escamosas do pulmão, gliomas
Tirosina-cinase 3 semelhante a FMS	*FLT3*	Amplificação Mutação pontual	Câncer de mama e de ovário Leucemia
Receptor de fatores neurotróficos	*RET*	Mutação pontual	Neoplasia endócrina múltipla 2A e B. Carcinoma medular da tireoide familiar
Receptor de PDGF	*PDGFRB*	Superexpressão, translocação	Gliomas, leucemias
Receptor do fator de células-tronco (aço)	*KIT*	Mutação pontual	Tumores estromais gastrointestinais, seminomas, leucemias
PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NA TRANSDUÇÃO DE SINAL			
Ligação ao GTP	*KRAS* *HRAS* *NRAS*	Mutação pontual Mutação pontual Mutação pontual	Tumores do Cólon, do pulmão e do pâncreas Tumores de bexiga e rim Melanomas, malignidades hematológicas
Tirosina-cinase não receptora	*ABL*	Translocação	Leucemia mieloide crônica Leucemia linfoblástica aguda
Transdução de sinal RAS	*BRAF*	Mutação pontual	Melanomas
Transdução de sinal WNT	β-catenina	Mutação pontual Superexpressão	Hepatoblastomas, carcinoma hepatocelular
PROTEÍNAS NUCLEARES REGULADORAS			
Ativadores de transcrição	C-*MYC* N-*MYC* L-*MYC*	Translocação Amplificação Amplificação	Linfoma de Burkitt Neuroblastoma, carcinoma de pequenas células do pulmão Carcinoma de pequenas células do pulmão
REGULADORES DO CICLO REGULAR			
Ciclinas	Ciclina D Ciclina E	Translocação Amplificação Superexpressão	Linfoma de células do manto Câncer de mama e esôfago Câncer de mama
Ciclina dependente de cinase	*CDK4*	Amplificação ou mutação pontual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma



4. Genes supressores de tumor

4.1 Equilíbrio celular

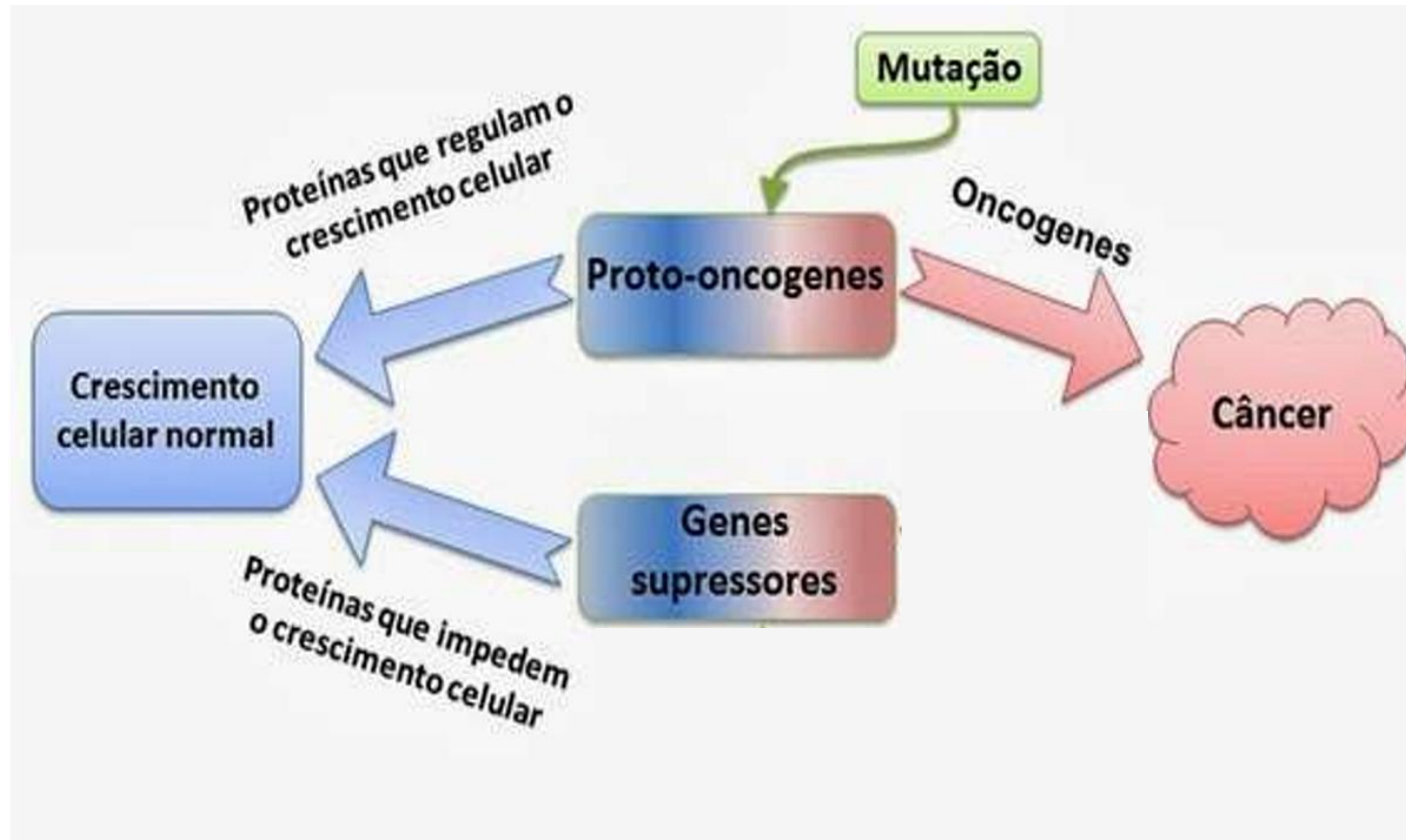
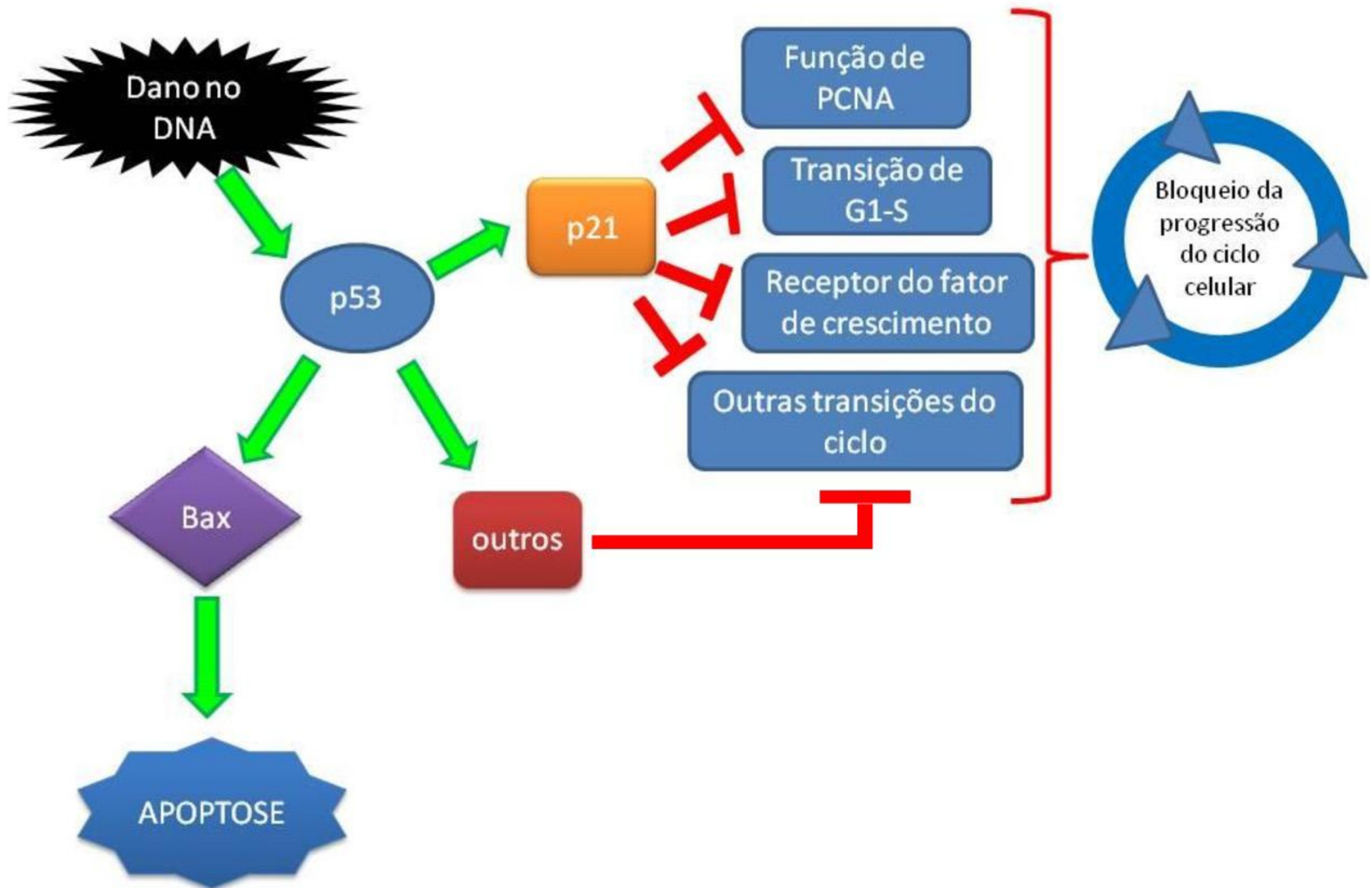


TABELA 7–8 Genes Supressores de Tumor Selecionados Envolvidos em Neoplasmas Humanos

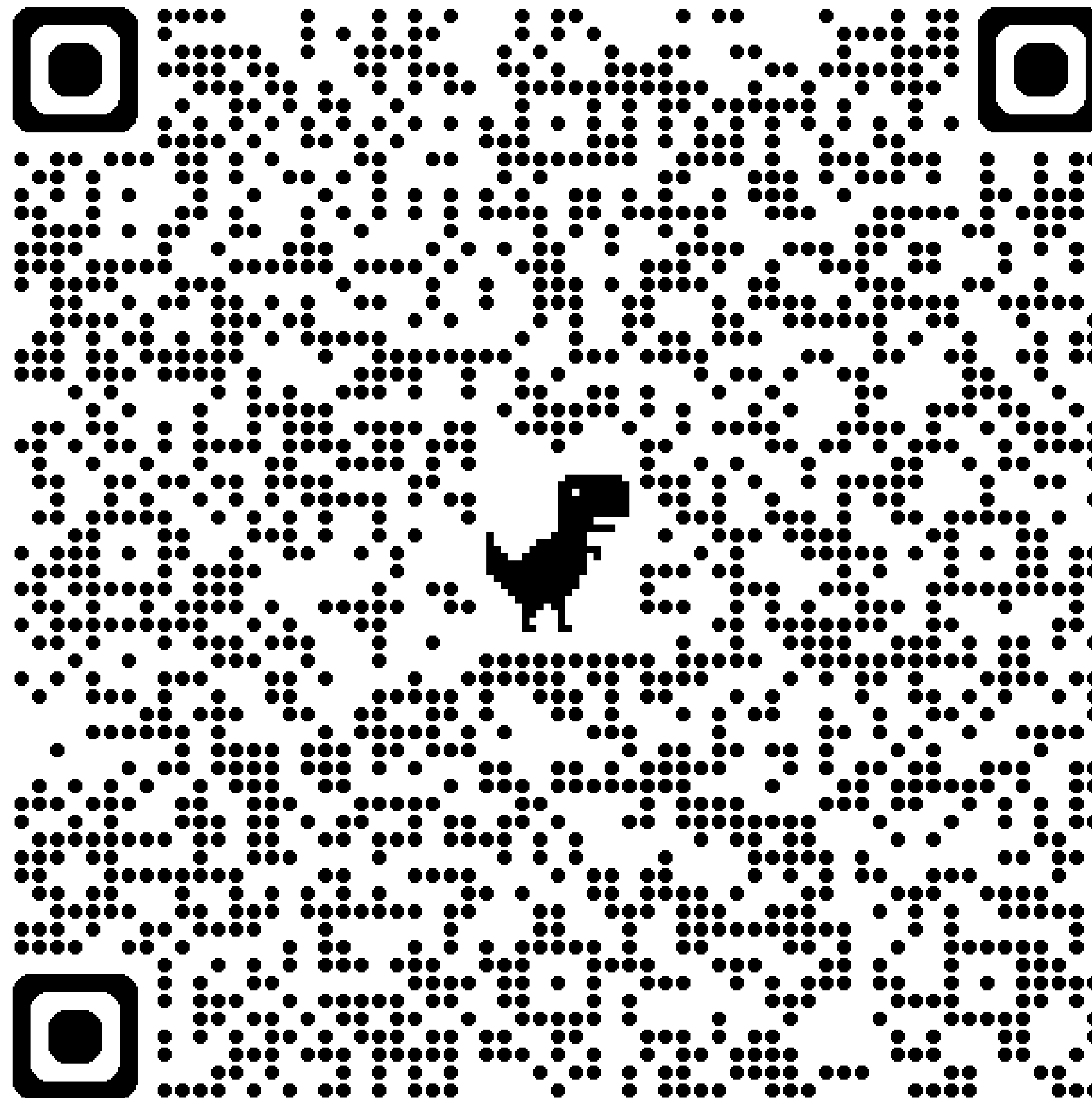
Localização Subcelular	Gene	Função	Tumores Associados a Mutações Somáticas	Tumores Associados a Mutações Hereditárias
Superfície celular	Receptor do TGF-β	Inibição do crescimento	Carcinomas do cólon	Desconhecidos
	E-caderina	Adesão celular	Carcinomas do estômago	Câncer gástrico familiar
Aspecto interno da membrana citoplasmática	*NF1*	Inibição do sinal de transdução RAS e do inibidor do ciclo celular p21	Neuroblastomas	Neurofibromatose tipo 1 e sarcomas
Citoesqueleto	*NF2*	Estabilidade citoesquelética	Schwanomas e meningiomas	Neurofibromatose tipo 2, schwanomas do acústico e meningiomas
Citosol I	*APC*/β-catenina	Inibição da transdução de sinal	Carcinomas do estômago, do cólon, do pâncreas; melanoma	Polipose adenomatosa familiar do cólon/câncer do cólon
	PTEN	Transdução de sinal por PI3-cinase	Câncer de endométrio e da próstata	Síndrome de Cowden
	SMAD2 e *SMAD4*	Transdução de sinal por TGF-β	Tumores do cólon e do pâncreas	Desconhecidos
Núcleo	*RB1*	Regulação do ciclo celular	Retinoblastoma; osteossarcoma, carcinomas de mama, do cólon e do pulmão	Retinoblastomas, osteossarcoma
	p53	Interrupção do ciclo celular e apoptose em resposta ao dano celular	A maioria dos cânceres humanos	Síndrome de Li-Fraumeni; carcinomas e sarcomas múltiplos
	WT1	Transcrição nuclear	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms
	p16/INK4a	Regulação do ciclo celular pela inibição de ciclinas dependentes de cinase	Câncer do pâncreas, de mama e do esôfago	Melanoma maligno
	BRCA1 e *BRCA2*	Reparo do DNA	Desconhecidos	Carcinomas da mama feminina e do ovário; carcinomas da mama masculina

PI3-cinase, fosfatidilinositol cinase-3.


Dano no DNA
p53
p21
Função de PCNA
Transição de G1-S
Receptor do fator de crescimento
Outras transições do ciclo
Bloqueio da progressão do ciclo celular
Bax
outros
APOPTOSE

Fim da aula 2

Obrigado!



Aulas e livros recomendados

https://1drv.ms/f/c/da12c8c2896a32ec/IgAC2vLC9F0qR5sa28r0RNS3AUliWWyc53RailolC2IKPG4?e=UPHTqB

Prof. Dr. Agenor Gomes dos Santos Neto | Biomédico Patologista Clínico | agenor.biomedico@gmail.com